

Title	Cefodizime(CDZM)の前立腺組織内移行に関する検討
Author(s)	山田, 芳彰; 深津, 英捷; 上條, 渉; 水本, 裕之; 瀧, 知弘; 三井, 健司; 野々村, 仁志; 大下, 博史; 宮川, 嘉真; 羽田野, 幸夫; 平岩, 親輔; 吉川, 和宏; 本多, 靖明; 瀬川, 昭夫; 平田, 紀光; 千田, 八朗
Citation	泌尿器科紀要 (1994), 40(4): 365-369
Issue Date	1994-04
URL	http://hdl.handle.net/2433/115236
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

Cefodizime (CDZM) の前立腺組織内移行に関する検討

愛知医科大学泌尿器科学教室 (主任: 瀬川昭夫教授)

山田 芳彰, 深津 英捷, 上條 渉, 水本 裕之
瀧 知弘, 三井 健司, 野々村仁志*, 大下 博史
宮川 嘉真, 羽田野幸夫*, 平岩 親輔, 吉川 和宏**
本多 靖明, 瀬川 昭夫

浅井病院泌尿器科 (部長: 平田紀光)

平 田 紀 光

千田クリニック (院長: 千田八朗)

千 田 八 朗

A STUDY OF PROSTATIC TISSUE LEVELS OF CEFODIZIME (CDZM)

Yoshiaki Yamada, Hidetoshi Fukatsu, Ayumi Kamijo,
Hiroyuki Mizumoto, Tomohiro Taki, Kenzi Mitsui,
Hitoshi Nonomura, Hiroshi Ohshita, Yoshimasa Miyagawa,
Yukio Hatano, Shinsuke Hiraiwa, Kazuhiro Yoshikawa,
Nobuaki Honda and Akio Segawa

From the Department of Urology, Aichi Medical University

Norimitsu Hirata

From the Department of Urology, Asai Hospital

Hachiro Senda

From the Senda Clinic

Twenty-four patients suffering from prostate hyperplasia were given venous injections of CDZM of either 1 or 2 g at specific intervals (30 min, 1, 2 and 4 hr) before surgery. Blood samples from the injected vein and tissue samples from the prostate were subsequently taken.

In this study, the concentrations of CDZM in the prostate tissue (P) and in serum (S), as well as the ratio of the tissue to serum concentrations (P/S) were determined. In patients given 1 g injections, P ranged from 5.26–48.10 $\mu\text{g/g}$, while S ranged from 25.40–130.00 $\mu\text{g/ml}$ and P/S ranged from 12.6–37.0%. In the patients given 2 g injections, P ranged from 9.40–49.20 $\mu\text{g/g}$, S ranged from 62.30–234.00 $\mu\text{g/ml}$ and P/S ranged from 9.3–29.1%.

CDZM exhibited excellent transmigration to the prostate tissue. Inflammatory bacteria present in prostatitis and urinary tract infections are generally those of *E. coli*, *Proteus* sp., but because the P range was much higher than the ratio of MIC, CDZM is expected to be useful against infections in the field of urology.

(Acta Urol. Jpn. 40: 365-369, 1994)

Key words: CDZM, Prostate tissue concentration, Serum concentration, Two compartment model

* 現: 蒲郡市民病院泌尿器科

**現: 愛知医科大学第2病理学教室

緒 言

Cefodizime (CDZM) は、ヘキスト社とフランス・ルセル社で共同開発された第三世代静注用セフェム系抗生物質で、比較的長い血中半減期¹⁾と良好な体内動態を特徴とする²⁻⁴⁾ (Fig. 1)。

本邦では、1981年より基礎的検討が開始され、各領域における感染症に対して有用性が確認されている⁵⁻⁷⁾。本剤は、尿中回収率が24時間で70~80%に達することが認められ¹⁾、泌尿器科領域感染症に対して優れた臨床効果が報告されている⁸⁻¹⁰⁾が、前立腺、膀胱壁、腎組織等の泌尿器系臓器内への移行性は十分に検討されていない。

今回われわれは、CDZM の前立腺組織および血清中の濃度を測定し検討を加えたので報告する。

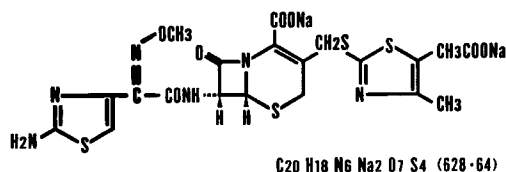


Fig. 1. Chemical structure of Cefodizime

対象と方法

1991年9月~1992年8月までの1年間に愛知医科大学附属病院泌尿器科において TUR-P が施行された前立腺肥大症患者の24症例で、年齢は69~84歳、平均74.2歳であった。前例総腎機能は正常で硬膜外麻酔下にて手術を行った。

TUR-P の一定時間前 (30分, 1時間, 2時間, 4時間) に、皮内反応テスト施行後、CDZM 1g また

対 象： 前立腺肥大症 TUR-P 症例

検 体： 血清, 前立腺組織

1. 麻酔法 硬膜外麻酔
2. CDZM 投与量 1g, 2g
3. 投与方法 静注 (生理食塩水 20ml に溶解し、緩徐に投与)
4. 採取時期及び方法 投与後 30分, 1時間, 2時間, 4時間

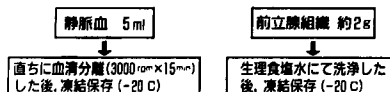


Fig. 2. 検体採取および CDZM 濃度測定法

は 2g を生理食塩水 20ml に溶解し静脈内投与し、術中に前立腺組織および静脈血を採取した。

前立腺組織は採取後生理食塩水にて洗浄し、静脈血は、3,000rpm×15min. 遠心分離を行い、-20°C にて凍結保存した。

CDZM の濃度測定法は、E. coli NIHJ JC-2 を検定菌として、薄層カップ法を用いた (Fig. 2)。

また、えられた CDZM の濃度測定値は、Fig. 3 に示す two compartment model により解析した。解析には IBM 5530-T08 コンピューターを用い、ソフトウェアは、SAS の NLIN プロシージャ (非線形最小2乗法, marguardt 法) を利用した。

結 果

CDZM 1g 投与における前立腺組織濃度は、5.26-48.10 μg/g、血清中濃度は、25.40-130.00 μg/ml で組織/血清濃度比 (P/S) は、12.6-37.0% であった。2g 投与における前立腺組織内濃度は、9.40-49.20 μg/g、血清中濃度は、62.30-234.00 μg/ml で P/S は、9.3-

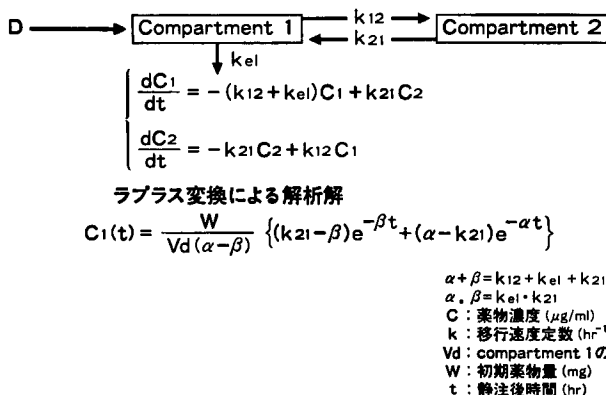


Fig. 3. Two compartment model method

Table 1. CDZM 濃度測定症例一覧

No.	症例名	投与量 (1g・2g)	採取までの 時間 (分)	測定結果 ($\mu\text{g}/\text{ml}$ or g)		P/S (%)
				前立腺 (P)	静脈血 (S)	
1	N.N.	1	30	33.20	112.00	29.6
2	M.Y.	1	30	48.10	130.00	37.0
3	T.Y.	1	30	28.10	100.00	28.1
4	K.K.	1	60	31.90	93.80	34.0
5	T.K.	1	60	14.10	77.40	18.2
6	S.N.	1	60	10.50	78.10	13.4
7	T.T.	1	120	8.14	64.65	12.6
8	S.H.	1	120	8.89	63.60	14.0
9	S.H.	1	120	15.40	83.20	18.5
10	K.Y.	1	240	6.48	34.40	18.8
11	Y.U.	1	240	5.26	25.40	20.7
12	Y.H.	1	240	13.60	39.60	34.3
13	K.N.	2	30	45.90	203.00	22.6
14	G.I.	2	30	45.40	234.00	19.4
15	I.Y.	2	30	49.20	217.00	22.7
16	T.G.	2	60	19.80	100.00	19.8
17	Y.I.	2	60	32.10	182.00	17.6
18	Y.K.	2	60	40.70	147.00	27.7
19	Y.M.	2	120	17.10	110.50	15.5
20	K.A.	2	120	33.60	127.50	26.4
21	K.K.	2	120	10.00	108.00	9.3
22	S.H.	2	240	29.50	114.00	25.9
23	Y.I.	2	240	18.10	62.30	26.1
24	Y.H.	2	240	9.40	63.50	14.7

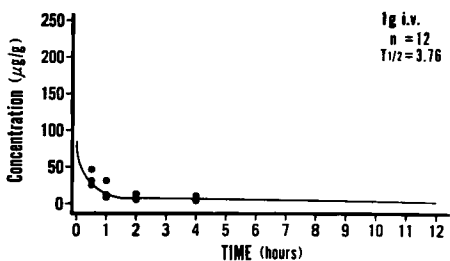
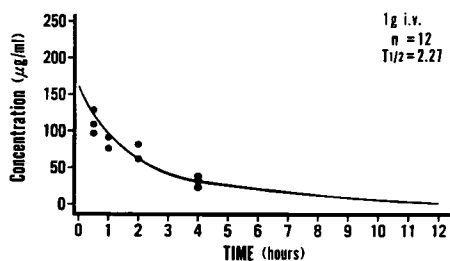


Fig. 4. Simulation curves of serum (upper) and prostate tissue (lower) concentration of CDZM after 1 g injection

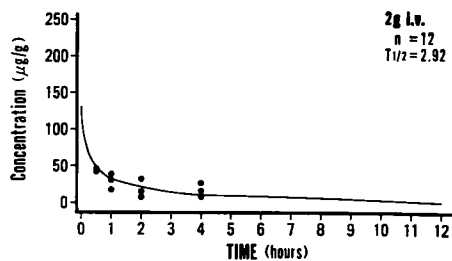
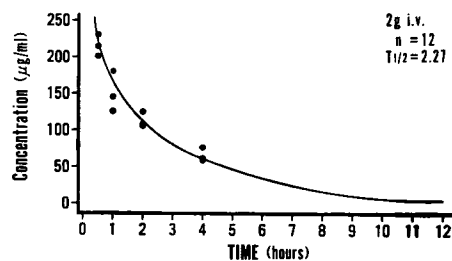


Fig. 5. Simulation curves of serum (upper) and prostate tissue (lower) concentration of CDZM after 2 g injection

29.1%であった (Table 1).

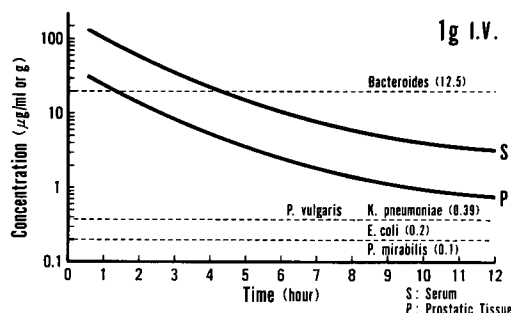
各測定値より simulation curve を作成し, 組織, 血清いずれも two compartment model で近似することができた. CDZM 1g 投与における血清, 組織

それぞれの半減期は 2.27, 3.76 時間で, area under curve (AUC) より導きだした前立腺への組織移行率は 27.23% であった (Fig. 4). また 2g 投与における血清, 組織それぞれの半減期は 2.27, 2.29 時間で

Table 2. CDZM の薬動力学定数

	k12 (hr ⁻¹)	k21 (hr ⁻¹)	kel (hr ⁻¹)	Vd (l)	α (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	T1/2 (hr)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{ml}$)	$\frac{\text{AUC Tissue}}{\text{AUC Plasma}}$ (%)
血清 1g	0.01	0.30	0.31	8.34	0.305	0.305	2.272	393.3	27.23
組織 1g	2.39	0.46	1.81	5.17	4.463	0.185	3.755	107.1	
血清 2g	0.90	1.80	0.49	5.47	2.892	0.306	2.266	745.6	24.18
組織 2g	0.39	0.98	0.36	30.7	1.491	0.237	2.919	180.3	

シュミレーション式

血清 1g: $70.21e^{-0.305t} + 49.76e^{-0.305t}$ 血清 2g: $154.0e^{-2.892t} + 211.8e^{-0.306t}$ 組織 1g: $181.2e^{-4.463t} + 12.28e^{-0.185t}$ 組織 2g: $26.45e^{-1.491t} + 38.60e^{-0.237t}$ Fig. 6. Concentration of CDZM in serum (S), prostate tissue (P) and MIC₉₀

AUC より導き出した前立腺への組織移行率は24.18%であった (Fig. 5). また, その他の薬動力学定数および simulation 式は Table 2 にまとめた.

考 察

前立腺疾患に対し抗生物質製剤は, 細菌性前立腺炎の治療あるいは前立腺疾患術後の感染予防として多く使用されている. そして使用時には, 各薬剤の前立腺組織内への移行性が薬剤選択の判断の指標となりうると考えられる.

前立腺における感染症は, 泌尿器科外来の1.7-24.7%であるといわれている¹¹⁾. CDZM は, セフェム系に属する静注用抗生物質で β ラクタマーゼに安定であり, 前立腺炎の起炎菌として検出頻度の高い *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris* に対して MIC₉₀ は, それぞれ 0.2, 0.39, 0.1, 0.39 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と良好な抗菌活性を示しており, 1g 投与における前立腺組織内濃度は, 12時間後においてもそれらの MIC₉₀ を上回っている (Fig. 6). 一方, 前立腺への組織移行性について他剤と比較すると P/S 3.8-70%で平均30%前後¹²⁻¹⁶⁾で, 今回の CDZM を用いた治験では, P/S 9.3-37.1%であり特に移行が優れているわけではなかった. しかし, 他剤においてその P/

S は経時的に測定しているにすぎず, AUC より P/S を検討していないため比較するには難点があると思われる.

薬剤の組織への移行性は, 臨床的な投与スケジュールから考えて, 薬剤投与後12時間における組織内濃度および前立腺組織中の半減期で検討すべきであると考えられ, 前立腺組織中半減期について検討すると, 他剤は1.1-3.3時間¹²⁻¹⁶⁾で CDZM は 1g 投与で3.8時間, 2g 投与で2.9時間であり, 1g 投与における前立腺組織内濃度は, 12時間後においても泌尿器科領域の感染症の起炎菌に対する MIC₉₀ を上回っていた. これらのことより, 前立腺疾患における細菌性感染症および術後感染予防に対して, CDZM は臨床的に有用な薬剤であると思われる.

結 語

TUR-P 患者における CDZM の前立腺組織への移行性を検討した.

- 1) CDZM は, 静脈内投与で速やかな前立腺内組織移行性を示した.
- 2) CDZM 1g と 2g 投与間に dose response が認められた.
- 3) CDZM は, 泌尿器科領域感染症の起炎菌に対する MIC に比して, 十分な組織移行性を示した.

以上の結果より, 細菌性前立腺炎および前立腺疾患術後の感染予防に対し, CDZM は, 有効な薬剤であると考えられた.

なお, 本論文の要旨は第40回日本化学療法学会西日本支部総会において発表した.

文 献

- 1) 松本慶蔵, 宇塚良夫, 矢戸春美, ほか: Cefodizime (THR-221) の臨床第一相試験. *Chemotherapy* 36 (S-5): 227-245, 1988
- 2) 那須 勝, 山崎 透, 山崎仁志, ほか: 新セフェ

- ム系抗生物質 Cefodizime (THR-221) の in vitro 抗菌力ならびに呼吸器感染症への臨床応用. *Chemotherapy* **36** (S-5): 568-579, 1988
- 3) 加藤繁次, 小野成夫, 田中豊治: 外科領域における Cefodizime (THR-221) の基礎的並びに臨床的検討. *Chemotherapy* **36** (S-5): 806-810, 1988
 - 4) 谷村 弘, 小林展章, 吉田圭介, ほか: 胆道感染症の化学療法 (XXXI) Cefodizime (THR-221) の肝・胆嚢組織内濃度, 胆汁中移行および臨床効果について. *Chemotherapy* **36** (S-5): 838-862, 1988
 - 5) 米谷則美, 小林 仁, 斯波明子, ほか: 呼吸器感染症に対する Cefodizime (THR-221) の臨床的検討. *Chemotherapy* **36** (S-5): 308-313, 1988
 - 6) 佐野靖之, 宮本康文, 灰田美知子, ほか: 呼吸器感染症の対する THR-221 の臨床的検討. *Chemotherapy* **36** (S-5): 373-377, 1988
 - 7) Pauwels RA: Review of effectiveness of cefodizime in the treatment of lower respiratory tract infections with parenchymal involvement. *Infection*: **20** S26-S30, 1992
 - 8) 高木良雄, 熊本悦明, 広瀬崇興, ほか: 尿路感染症に対する Cefodizime (THR-221) の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* **36** (S-5): 580-593, 1988
 - 9) 津川昌也, 山田大介, 那須良次, ほか: 複雑性尿路感染症に対する Cefodizime (THR-221) の基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* **36** (S-5): 677-690, 1988
 - 10) Hofstetter AG: Cefodizime given once daily for the treatment of upper urinary tract infection and complicated lower urinary tract infections. *Infection* **20**: S18-S21, 1992
 - 11) 上間建造, 香川 征, 黒川一男: 前立腺炎の臨床的検討. *西日泌尿* **50**: 417-426, 1988
 - 12) 置塩則彦, 米津昌宏, 花井俊典, ほか: サンセファール (cefpiramide) の前立腺および膀胱壁移行に関する検討. *泌尿紀要* **34**: 551-554, 1988
 - 13) 星 宣次, 桑原正明, 折笠精一, ほか: 6315-S (Flomoxef) のヒト前立腺組織移行と尿路感染症に対する治療成績と安全性の検討. *Chemotherapy* **35** (S-1): 968-978, 1987
 - 14) 片岡喜代徳, 金子茂男, 栗田 孝: Cefmenoxime (CMX) の前立腺組織内移行に関する検討. *泌尿紀要* **31**: 273-279, 1985
 - 15) 池田 滋, 石橋 晃, 小柴 健: Ceftizoxime (CZX), Cefoperazone (CPZ), Cefotaxime (CTX) の前立腺組織内移行に関する検討. *泌尿紀要* **30**: 1135-1142, 1984
 - 16) 泉 博一, 池田 滋, 石橋 晃, ほか: Cefbupe-razone (CBZP) の前立腺組織内移行に関する検討. *泌尿紀要* **33**: 1316-1318, 1987

(Received on November 8, 1993)

(Accepted on November 12, 1993)

(迅速掲載)